



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : A61K 7/48	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/56278 (43) Date de publication internationale: 28 septembre 2000 (28.09.00)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00561</p> <p>(22) Date de dépôt international: 7 mars 2000 (07.03.00)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 99/03675 24 mars 1999 (24.03.99) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LA ROCHE POSAY LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE [FR/FR]; 3-7, avenue Sainte-Anne, Boîte postale 224, F-92602 Anières (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): ROUGIER, André [FR/FR]; 13, chemin de l'Isle, F-95550 Bessancourt (FR). RICHARD, Alain [FR/FR]; 68, avenue Géo André, F-44600 Saint-Nazaire (FR).</p> <p>(74) Mandataire: RENARD, Emmanuelle; L'Oréal - DPI, 6, rue Bertrand Sincholle, F-92585 Clichy Cedex (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>	
<p>(54) Title: USE OF VITAMIN C OR THE LIKE FOR STIMULATING SKIN CELL SYNTHESIS</p> <p>(54) Titre: UTILISATION DE LA VITAMINE C OU ANALOGUES POUR STIMULER LA SYNTHÈSE DE CELLULES DE LA PEAU</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns a method for increasing the differentiation and/or proliferation rate of skin fibroblasts and/or increasing the differentiation rate of skin keratinocytes by applying on the skin a composition comprising an efficient amount of ascorbic acid or of at least one of its analogues. The invention also concerns a method for stimulating cutaneous vimentin by applying on the skin a composition comprising an efficient amount of ascorbic acid or of at least one of its analogues. The invention further concerns a method for stimulating cutaneous keratin 10 synthesis by applying on the skin a composition comprising an efficient amount of ascorbic acid or of at least one of its analogues.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>L'invention se rapporte à un procédé pour augmenter le taux de différenciation et/ou de prolifération des fibroblastes de la peau et/ou augmenter le taux de différenciation des kératinocytes de la peau en appliquant sur la peau une composition comprenant une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'au moins un des ses analogues. Elle a également trait à un procédé pour stimuler la synthèse de la vimentine cutanée en appliquant sur la peau une composition comprenant une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'au moins un des ses analogues. Elle a en outre trait à un procédé pour stimuler la synthèse de la kératine 10 cutanée en appliquant sur la peau une composition comprenant une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'au moins un des ses analogues.</p>		

BEST AVAILABLE COPY

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

UTILISATION DE LA VITAMINE C OU ANALOGUES POUR STIMULER LA SYNTHÈSE DE CELLULES DE LA PEAU

L'invention se rapporte à un procédé pour augmenter le taux de
5 différenciation et/ou de prolifération des fibroblastes de la peau et/ou
augmenter le taux de différenciation des kératinocytes de la peau en
appliquant sur la peau une composition comprenant une quantité efficace
d'acide ascorbique ou d'au moins un de ses analogues.

Elle a également trait à un procédé pour stimuler la synthèse de la vimentine
10 cutanée en appliquant sur la peau une composition comprenant une quantité
efficace d'acide ascorbique ou d'au moins un de ses analogues. Elle a en
outre trait à un procédé pour stimuler la synthèse de la kératine 10 cutanée
en appliquant sur la peau une composition comprenant une quantité efficace
d'acide ascorbique ou d'au moins un de ses analogues.

15

La peau humaine est constituée de deux compartiments à savoir un
compartiment superficiel, l'épiderme, et un compartiment profond, le derme.

L'épiderme humain naturel est composé principalement de trois types de
20 cellules qui sont les kératinocytes, très majoritaires, les mélanocytes et les
cellules de Langerhans. Chacun de ces types cellulaires contribue par ses
fonctions propres au rôle essentiel joué dans l'organisme par la peau,
notamment le rôle de protection de l'organisme des agressions extérieures
(climat, rayons ultraviolets, tabac, ...), appelé "fonction barrière". Un mauvais
25 renouvellement de ces cellules et plus particulièrement des kératinocytes,
qui s'observe notamment avec l'âge, entraîne une mauvaise protection de la
peau, la peau présente alors un aspect sec et/ou terne.

Le derme fournit à l'épiderme un support solide. C'est également son
30 élément nourricier. Il est principalement constitué de fibroblastes et d'une
matrice extracellulaire composée elle-même principalement de collagène,
d'élastine et d'une substance, dite substance fondamentale, composants
synthétisés par le fibroblaste. On y trouve aussi des leucocytes, des

mastocytes ou encore des macrophages tissulaires. Il est également traversée par des vaisseaux sanguins et des fibres nerveuses.

5 Les fibres de vimentine se trouvent de manière importante dans le derme, puisqu'elles correspondent au filament intermédiaire des fibroblastes. Ces fibres de vimentine sont également présentes dans les mélanocytes et dans les cellules de Langerhans de l'épiderme, elles peuvent être également présentes dans les kératinocytes lorsque celles-ci sont dans un état hyperproliférant.

10

Les kératines sont les filaments intermédiaires des cellules épithéliales, telles que les kératinocytes dans la peau. Ainsi, il existe dans l'épiderme quatre types de kératines, dont la kératine 10, appelée K10, spécifique de l'état de différenciation des kératinocytes.

15

Avec l'âge, la qualité de la peau diminue, notamment on observe un amincissement du derme. Il est également admis que des facteurs extrinsèques comme les rayons ultraviolets, le tabac ou certains traitements (Glucocorticoïdes, vitamine D et dérivés par exemple) ont également un effet négatif sur la peau.

20

On comprend alors l'importance du renouvellement cellulaire et de la qualité de ce renouvellement, tant au niveau de l'épiderme qu'au niveau du derme, pour ainsi lutter contre les agressions extrinsèques qui endommagent la peau, notamment en diminuant sa fonction barrière, et contre les signes du vieillissement cutané qu'il soit chronobiologique ou photo-induit.

25

Un des buts de la présente invention est donc d'augmenter le taux de différenciation et/ou de prolifération des fibroblastes de la peau et/ou
30 augmenter le taux de différenciation des kératinocytes de la peau pour ainsi lutter contre les agressions extrinsèques, qu'elles soient physiques ou chimiques, qui endommagent la peau, notamment en diminuant sa fonction

barrière, et contre le vieillissement cutané qu'il soit chronobiologique ou photo-induit.

Or, la demanderesse a maintenant découvert que l'acide ascorbique
5 appliqué topiquement sur la peau augmente le taux de différenciation et/ou
de prolifération des fibroblastes de la peau et/ou augmente le taux de
différenciation des kératinocytes de la peau en appliquant sur la peau une
composition comprenant une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'au
moins un de ses analogues.

10

L'acide ascorbique (ou vitamine C) est connu pour stimuler la synthèse de
collagène, en empêchant, en tant que co-facteur, l'auto-inactivation des
enzymes lysine- et proline- hydroxylases et en augmentant la synthèse des
ARNm de procollagènes. L'acide ascorbique (ou vitamine C) est également
15 connu pour stimuler la synthèse de l'élastine de la peau. On peut citer à cet
égard les brevets US 5801192, US 4983382 et EP 0717983. On peut
également citer un article intitulé "Pola to incorporate vitamin C in new
cosmetics line for skin care" du Japan Economic Journal du 5 juin 1984
(page 15). Ainsi, il a été décrit que l'acide ascorbique utilisé dans des
20 compositions cosmétiques permet de traiter notamment les rides (Fragrance
Journal, Vol.8, N°6(45) (1980) pp38-43, "Cosmetic and vitamin -action and
safety to dermatology").

L'invention a donc pour objet l'utilisation d'une quantité efficace d'acide
25 ascorbique ou d'un de ses analogues dans une composition ou dans la
préparation d'une composition destinée à être appliquée sur la peau pour
augmenter le taux de différenciation et/ou de prolifération des fibroblastes de
la peau et/ou augmenter le taux de différenciation des kératinocytes de la
peau.

30

L'invention a pour troisième objet l'utilisation d'une quantité efficace d'acide
ascorbique ou d'un de ses analogues dans une composition ou dans la

préparation d'une composition destinée à être appliquée sur la peau pour stimuler la synthèse de la vimentine cutanée.

5 L'invention a pour quatrième objet l'utilisation d'une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'un de ses analogues dans une composition ou dans la préparation d'une composition destinée à être appliquée sur la peau pour stimuler la synthèse de la kératine 10 cutanée.

10 L'invention a en outre pour objet un procédé pour augmenter le taux de différenciation et/ou de prolifération des fibroblastes de la peau chez une personne ayant un taux de différenciation et/ou de prolifération des fibroblastes anormalement bas, comprenant l'application topique sur la peau d'une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'un de ses analogues.

15 L'invention a encore pour objet un procédé pour augmenter le taux de différenciation des kératinocytes de la peau chez une personne ayant un taux de différenciation des kératinocytes anormalement bas, comprenant l'application topique sur la peau d'une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'un de ses analogues.

20 En effet, la demanderesse a découvert que l'acide ascorbique appliqué topiquement sur la peau permet d'augmenter la synthèse d'ARNm de la vimentine et ainsi d'augmenter le taux de synthèse de vimentine. Elle a également découvert que l'acide ascorbique appliqué topiquement sur la
25 peau permet d'augmenter la synthèse d'ARNm de la kératine 10 et ainsi d'augmenter le taux de synthèse de la kératine 10.

30 Ces protéines, filaments intermédiaires de cellules de la peau, sont donc représentatives de l'état proliférant et/ou différenciant des cellules de la peau, plus particulièrement des cellules du derme et de l'épiderme. Plus particulièrement, la vimentine, qui est le filament intermédiaire des fibroblastes, est représentative de l'état proliférant et/ou différenciant des

fibroblastes et la kératine 10 est représentative de l'état différenciant des kératinocytes.

5 Ainsi, par application topique d'une quantité efficace d'acide ascorbique ou de ses analogues, le renouvellement de ces cellules de la peau est plus rapide, l'aspect de la peau est amélioré, la peau est plus éclatante, moins terne, plus ferme, plus tonique, plus élastique, les rides sont atténuées ou leurs apparitions sont retardées, les signes cutanés du vieillissement sont diminués.

10

Avantageusement, le rapport de la synthèse des ARNm de la vimentine sur celle de la kératine 10 due à l'application topique de l'acide ascorbique est comparable à celui sans application topique de l'acide ascorbique. Ceci indique que l'état de la peau, après application topique de l'acide ascorbique,
15 est maintenue dans un état normal (sans par exemple une hyperprolifération ou -différenciation d'un compartiment dermique ou épidermique par rapport à l'autre).

Les analogues de l'acide ascorbique sont, plus particulièrement, ses sels,
20 tels que notamment l'ascorbate de sodium, l'ascorbylphosphate de magnésium ou de sodium, ses esters, tels que notamment ses esters acétique, propionique ou palmitique, ou ses sucres, tels que notamment l'acide ascorbique glycosilé.

25 L'acide ascorbique est généralement sous forme L, car il est habituellement extrait de produits naturels.

La quantité efficace d'acide ascorbique ou de ses analogues utilisable selon l'invention est bien entendu celle qui est nécessaire pour obtenir les effets
30 attendus selon l'invention. Pour donner un ordre de grandeur, cette quantité représente préférentiellement de 0,001% à 20% du poids total de la composition, préférentiellement de 0,1% à 15% du poids total de la

composition et avantageusement de 3% à 10% du poids total de la composition.

En outre, la composition de l'invention est utilisée pendant un temps suffisant
5 pour obtenir les effets attendus selon l'invention. Pour donner un ordre de grandeur, cette durée peut être au minimum de 15 jours, mais peut être aussi de plus de 4 semaines, voire de plus de 8 semaines.

La composition de l'invention destinée à une application topique contient un
10 milieu physiologiquement acceptable, c'est-à-dire compatible avec la peau y compris le cuir chevelu, les muqueuses et/ou les yeux et peut constituer notamment une composition cosmétique ou dermatologique.

Cette composition peut se présenter sous toutes les formes galéniques
15 normalement utilisées dans les domaines cosmétique et dermatologique, et elle peut être notamment sous forme d'une solution aqueuse éventuellement gélifiée, d'une dispersion du type lotion éventuellement biphasée, d'une émulsion obtenue par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou d'une émulsion triple (E/H/E ou
20 H/E/H) ou d'une dispersion vésiculaire de type ionique et/ou non ionique. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

La composition de l'invention peut constituer par exemple une lotion, un gel,
25 une crème ou un lait, et par exemple une lotion ou un lait de démaquillage ou de nettoyage, un shampooing ou un gel douche.

L'exemple suivant illustre l'invention sans la limiter aucunement. Dans les compositions les proportions indiquées sont des pourcentages en poids, sauf mention contraire.

Exemple :1. Méthode

On a appliqué sur le bas du cou de 10 femmes entre 55 et 60 ans pendant 3
5 mois, une fois par jour, d'un côté une émulsion eau dans huile (Véhicule ou
Placébo) et d'un autre côté la même émulsion eau dans huile, mais
comprenant également 5 % de vitamine C (= Composition ou Actif).

Composition :

10	Acide L-ascorbique	5,00	%
	Hydroxyde de sodium	1,83	%
	Acide citrique, 1 H ₂ O	1,24	%
	Disodium EDTA	0,05	%
	Huile d'amandes d'abricot	3,00	%
15	Huile de silicone	4	%
	Cyclopentasiloxane et diméthicone copolyol	20	%
	Diméthicone et diméthiconol	3	%
	Glycerin	23	%
20	Propylene glycol	4	%
	Charges	7	%
	Conservateurs	0,30	%
	Eau	qsp 100,00	%

25 On procède ensuite à des biopsies de ces surfaces traitées.

2. Extraction et purification des ARN totaux.

Les biopsies sont broyées sous azote liquide dans un Mikrodismembrator S
30 (Braun). La poudre obtenue est récoltée dans la capsule de téflon par 2 ml
de solution de lyse (isothiocyanate de guanidine 5M, mercaptoéthanol, 0,1M,
laurylsucosyl de Na 0,017M, citrate Na 0,025M, pH7, antifoam 3 µl/ml). La
suspension est transférée dans un tube mis sous agitation à température

ambiante durant 15 minutes. Le lysat est déposé à la surface d'un coussin de 1,4 ml de chlorure de Césium 5,7M, EDTA 0, 1M, pH 7 dans un tube de polyallomer de 3,8 ml pour le rotor SW60 (Ultracentrifugeuse Beckman L70M). Une ultracentrifugation à 35.000 RPM est réalisée durant 18 heures à 20°C. Le culot est rincé à l'éthanol absolu, centrifugé à 13.000 RPM, 4°C, 10 minutes et mis en solution dans 100 µl d'eau distillée.

3. Quantification de la concentration en ARN total et en ARNm spécifiques.

La quantité d'ARN récolté à partir des biopsies est estimée par la densité optique de la solution à 260 nm puis mesurée en amplifiant par RT-PCR l'ARN ribosomal 28S. La mesure des ARNm spécifiques est réalisée par RT-PCR quantitative sur des aliquots de la même dilution d'ARN total, conservées à -80°C jusqu'à leur utilisation.

Mesure de l'ARNm de la kératine 10 (K10) et de la vimentine

Les amorces oligonucléotidiques spécifiques des gènes étudiés comportent 24 bases, ont un % de A - T proche de 50 % et sont choisies sur deux exons différents afin d'éviter l'amplification d'éventuelles traces d'ADN présentes dans les échantillons. Les conditions optimales d'amplification (température et nombre de cycles) ont été déterminées pour chacun des gènes étudiés en tenant compte de leur niveau d'expression dans la peau. La RT-PCR est réalisée à l'aide du kit Gene Amp rTth de Perkin Elmer ou du kit Titam de Boehringer.

Chaque réaction de RT-PCR est réalisée en présence d'un nombre connu de copies d'un ARN synthétique créé en laboratoire contenant les séquences des amorces oligonucléotidiques spécifiques des ARNm d'intérêt et dont le produit d'amplification a une taille moléculaire permettant de le discriminer de l'ARNm endogène. Ce multistandard permet de contrôler et de calculer le rendement de la transcription réverse et de la réaction d'amplification.

Les produits d'amplification sont analysés par électrophorèse en gel de polyacrylamide suivie d'une coloration au CyberGreen. L'intensité des signaux fluorescents est mesurée à l'aide d'un Fluoro S Multimager. Les résultats sont corrigés pour le rendement de la RT-PCR et exprimés en unités arbitraires par unité d'ARN 28 S ribosomal

4. Analyse statistique

- L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du t-Test de Student unilatéral sur les rapports des valeurs Actif (Vitamine C)/Placebo (= A/P).

$$t(n-1) = \frac{(M A/P - 1) \sqrt{n}}{M \text{ écarts - types}}$$

15

Pour un degré de liberté $n-1 = 9$, le rapport A/P est significativement supérieur à 1 avec une probabilité supérieure à 95 % pour une valeur de $t > 1,83$ et une probabilité supérieure à 99 % pour une valeur de $t > 2,82$.

20 5. Résultats

Mesure de l'ARN total obtenu à partir des biopsies

- La quantité totale d'ARN purifié à partir des biopsies est évaluée dans un premier temps par mesure de la densité optique à 260 nm et leur qualité estimée par la mesure du rapport des DO 260/290 nm.

- Des quantités largement suffisantes d'ARN ont été obtenues à partir de chacune des biopsies (entre 2,1 et 6,3 μg) avec un degré de pureté (rapport de D.O. 260/280) satisfaisant.

La concentration en ARN total est amenée par dilution à une valeur calculée de 4 nanogrammes par μl . Ce procédé permet de réaliser les réactions de

transcription reverse et d'amplification sur des quantités similaires d'ARN total pour tous les échantillons. La quantité d'ARN total présente dans la solution diluée est déterminée de façon quantitative par mesure de l'ARN ribosomal 28S, réalisée en triplicate.

- 5 Cette même solution d'ARN sera utilisée pour toutes les mesures des ARNs spécifiques dont les résultats sont exprimés par unité d'ARN 28S.

Mesure du taux à l'équilibre des ARNm de la vimentine et de la kératine 10

- 10 Les résultats exprimés en unités arbitraires par unité d'ARN 28S sont détaillés dans les tableaux 1 et 2.

Tableau 1: ARNm de la vimentine

sujet	Actif	Placébo	A/P
a	96,7	51,4	1,88
b	70,9	55,0	1,29
c	67,5	77,7	0,87
d	200,3	131,1	1,53
e	123,0	91,1	1,35
f	106,0	102,5	1,03
g	98,5	92,5	1,06
h	81,4	98,6	0,83
i	112,9	128,6	0,88
j	81,7	66,1	1,24
Moyenne	103,9	89,5	1,20*
Ecart-type	38,4	27,6	0,33

15

Test de Student unilatéral : *t = 2,02, P < 0,05

Sept sujets sur 10 présentent un taux à l'équilibre de l'ARNm de la vimentine accru par l'acide ascorbique.

20

Tableau 2 : ARNm de la kératine 10 (K10)

sujet	Actif	Placébo	A/P
a	13,4	8,5	1,58
b	10,3	3,9	2,64
c	12,8	13,8	0,93
d	44,2	48,9	0,90
e	25,5	21,8	1,17
f	40,0	23,8	1,68
g	27,4	14,6	1,88
h	21,6	18,4	1,17
i	35,2	28,7	1,23
j	19,5	13,4	1,46
Moyenne	25,0	19,6	1,46**
Ecart-type	11,8	12,6	0,52

Test de Student unilatéral : **t = 2,95, p < 0,01

5

Huit sujets sur dix présentent un taux à l'équilibre de l'ARNm de la kératine 10 accru avec l'acide ascorbique.

10 Le rapport vimentine/kératine 10 est détaillé dans le tableau 3.

15

20

Tableau 3: Rapport vimentine / kératine 10 (VIM / K10)

sujet	VIM / K10	
	Actif	Placébo
a	7,22	6,05
b	6,88	[14,10]
c	5,27	5,63
d	4,53	2,68
e	4,82	4,18
f	2,65	4,31
g	3,59	6,34
h	3,77	5,36
i	3,21	4,48
j	4,19	4,93
Moyenne	4,61	4,88

- 5 Ces résultats indiquent que les biopsies contiennent une proportion d'ARNm de la kératine 10 et de la vimentine, comparable du côté traité par l'acide ascorbique et le placebo. Les résultats indiquent également que les biopsies ont été réalisées de manière uniforme chez les différents individus. L'échantillon b-placebo est en dehors de la norme.

10

- Lorsque les mesures de la vimentine sont rapportées aux mesures équivalentes faites pour l'ARNm procollagènes I ou III, la valeur moyenne de ces rapports calculée sur la série des échantillons traités et des échantillons placebo est très proche indiquant une modulation coordonnée de l'expression des procollagènes et de la vimentine. En outre, si on considère que la vimentine est représentative du
- 15 compartiment dermique, puisqu'elle est le filament intermédiaire des fibroblastes, alors l'augmentation de l'expression des procollagènes I et III s'accompagne d'un accroissement parallèle de l'expression de la vimentine et suggère que l'acide ascorbique induit soit un accroissement du nombre de cellules conjonctives du
- 20 derme soit l'activation de leur phénotype biosynthétique.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'un de ses analogues dans la préparation d'une composition destinée à être appliquée sur la peau pour
5 augmenter le taux de différenciation et/ou de prolifération des fibroblastes de la peau.
2. Utilisation d'une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'un de ses analogues dans la préparation d'une composition destinée à être appliquée sur la peau pour
10 augmenter le taux de différenciation des kératinocytes de la peau.
3. Utilisation d'une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'un de ses analogues dans une composition ou dans la préparation d'une composition destinée à être
15 appliquée sur la peau pour stimuler la synthèse de la vimentine cutanée.
4. Utilisation d'une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'un de ses analogues dans une composition ou dans la préparation d'une composition
20 destinée à être appliquée sur la peau pour stimuler la synthèse de la kératine 10 cutanée.
5. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée par le fait
25 que les analogues de l'acide ascorbique sont choisis parmi ses sels, ses esters, et ses sucres.
6. Utilisation selon la revendications précédente, caractérisée en ce que les
30 analogues de l'acide ascorbique sont choisis parmi l'ascorbate de sodium, l'ascorbylphosphate de magnésium, de sodium, ses esters acétique, propionique, palmitique et l'acide ascorbique glycosilé.

7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que la quantité d'acide ascorbique ou de ses analogues représente de 0,001% à 20%, préférentiellement de 0,1% à 15%, et avantageusement de 3% à 10% du poids total de la composition.
8. Procédé pour augmenter la synthèse de vimentine cutanée chez une personne déficiente en vimentine cutanée comprenant l'application topique sur la peau d'une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'un de ses analogues.
9. Procédé pour augmenter la synthèse de kératine 10 cutanée chez une personne déficiente en kératine 10 cutanée comprenant l'application topique sur la peau d'une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'un de ses analogues.
10. Procédé pour augmenter le taux de différenciation et/ou de prolifération des fibroblastes de la peau chez une personne ayant un taux de différenciation et/ou de prolifération des fibroblastes anormalement bas, comprenant l'application topique sur la peau d'une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'un de ses analogues.
11. Procédé pour augmenter le taux de différenciation des kératinocytes de la peau chez une personne ayant un taux de différenciation des kératinocytes anormalement bas, comprenant l'application topique sur la peau d'une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'un de ses analogues.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 00/00561

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 11, no. 282 (C-446) '2729! & JP 62 081307 A (KANEBO) abstract	1-11
A	WO 91 18614 A (BIODERM) 12 December 1991 (1991-12-12) the whole document	1-11
A	STN, Data Base Server, Karlsruhe, DE, Filer Embase, AN=1998376469 XP002119695 abstract	1-11
A	FR 2 737 971 A (LVMH) 28 February 1997 (1997-02-28) the whole document	1-11
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 June 2000

Date of mailing of the international search report

29/06/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fischer, J.P.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 00/00561

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	STN, Data Base Server, Karlsruhe, DE, Fichier Kosmet, AN=15693 abstract XP002140200	1-11
A	STN, Data Base Server, Filer Chemical Abstracts, Vol 117, AN=4934 XP002119696 abstract	1-11
A	WO 95 03028 A (HERSTEIN) 2 February 1995 (1995-02-02) claims 1-16	1-11
A	FR 2 612 775 A (THOREL) 30 September 1988 (1988-09-30) the whole document	1-11

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 0A99094/ER	POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après A DONNER	
Demande internationale n° PCT/FR 00/ 00561	Date du dépôt international(jour/mois/année) 07/03/2000	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 24/03/1999
Déposant LA ROCHE POSAY LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE et al.		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.



Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

- a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.



la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

- b. En ce qui concerne **les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :



contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.



déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.



remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.



remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.



La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.



La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le titre,



le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.



Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

UTILISATION DE LA VITAMINE C OU ANALOGUES POUR STIMULER LA SYNTHÈSE DE CELLULES DE LA PEAU

5. En ce qui concerne l'abrégé,



le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant



le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°



suggérée par le déposant.



parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.



parce que cette figure caractérise mieux l'invention.



Aucune des figures n'est à publier.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

FR 00/00561

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K7/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 11, no. 282 (C-446) '2729! & JP 62 081307 A (KANEBO) abrégé	1-11
A	WO 91 18614 A (BIODERM) 12 décembre 1991 (1991-12-12) le document en entier	1-11
A	STN, Serveur de Bases de Données, Karlsruhe, DE, Fichier Embase, AN=1998376469 XP002119695 résumé	1-11
A	FR 2 737 971 A (LVMH) 28 février 1997 (1997-02-28) le document en entier	1-11
-/--		

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

15 juin 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

29/06/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fischer, J.P.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

FR 00/00561

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	STN, Serveur de Bases de Données, Karlsruhe, DE, Fichier Kosmet, AN=15693 résumé XP002140200 ---	1-11
A	STN, Serveur de Bases de Données, Fichier Chemical Abstracts, Vol 117, AN=4934 XP002119696 résumé ---	1-11
A	WO 95 03028 A (HERSTEIN) 2 février 1995 (1995-02-02) revendications 1-16 ---	1-11
A	FR 2 612 775 A (THOREL) 30 septembre 1988 (1988-09-30) le document en entier -----	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

FR 00/00561

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 62081307	A	14-04-1987	NONE	
WO 9118614	A	12-12-1991	US 4938969 A DK 533667 T EP 0533667 A HU 62800 A	03-07-1990 13-11-1995 31-03-1993 28-06-1993
FR 2737971	A	28-02-1997	AU 5407796 A BE 1009858 A CA 2202629 A DE 19680859 T ES 2129013 A GB 2308811 A,B WO 9619099 A IT T0960710 A JP 10509735 T NL 1003883 C NL 1003883 A US 5801192 A	10-07-1996 07-10-1997 27-06-1996 02-10-1997 16-05-1999 09-07-1997 27-06-1996 20-02-1998 22-09-1998 27-02-1997 27-02-1997 01-09-1998
WO 9503028	A	02-02-1995	EP 0716589 A US 5616332 A	19-06-1996 01-04-1997
FR 2612775	A	30-09-1988	NONE	

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Translation

Applicant's or agent's file reference OA99094/ER	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR00/00561	International filing date (day/month/year) 07 March 2000 (07.03.00)	Priority date (day/month/year) 24 March 1999 (24.03.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 7/48		
Applicant LA ROCHE POSAY LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>2</u> sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 12 October 2000 (12.10.00)	Date of completion of this report 22 June 2001 (22.06.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/00561

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages _____ 1-12 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____ 1-11 _____, filed with the letter of _____ 18 May 2001 (18.05.2001)
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/00561

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 3-11

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. _____
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See the Supplemental Box.

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard:
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 00/00561

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III.

The present Authority considers that the subject matter of Claims 3-11 is covered by the provisions of PCT Rule 67.1(iv) because it does not exclude therapeutic treatment methods. For this reason, no opinion will be given on the question of whether the subject matter of these claims is industrially applicable (PCT Article 34(4)(a)(i)).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 00/00561

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-11	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-11	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-2	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents:

D1: WO 91 18614 A (BIODERM) 12 December 1991 (1991-12-12)

D2: STN, Serveur de Bases de Données, Karlsruhe, DE, Fichier Embase, AN=1998376469 XP002119695

D1 describes the use of ascorbic acid in a topical cosmetic composition that helps to prevent skin aging, owing to the ability of the components thereof to stimulate the proliferation of skin fibroblasts (see Claim 1 and page 3, lines 7-18).

D2 indicates that the topical application of vitamin C stimulates procollagen synthesis.

None of the documents cited describes the subject matter of Claims 1, 2, 3, 4, 8 or 9. Consequently, the subject matter of Claims 1-4 and 8-9 satisfies the PCT requirements of novelty (PCT Article 33(2)).

The problem that the present invention is intended to solve can therefore be considered to be that of cell renewal by the stimulation of the synthesis of the intermediate skin cell fibers, in particular of the epithelial cells, such as keratinocytes and dermis cells,

such as fibroblasts.

The solution proposed in Claims 1-4 and 8-9 of the present application has not been suggested in the prior art. It enables the synthesis of the intermediate skin cell fibers to be stimulated while maintaining a normal skin state (without hyperproliferation or differentiation between one dermal or epidermal compartment and another). The subject matter of Claims 1-4 and 8-9 is therefore considered to be inventive (PCT Article 33(3)).

Dependent Claims 5-7 likewise satisfy, as such, the PCT requirements of novelty and inventive step.

The subject matter of Claims 1-2 can be used in the cosmetic and pharmaceutical industry (PCT Article 33(4)). There are no uniform criteria in the PCT Contracting States for determining whether Claims 3-11 are industrially applicable. Patentability may also be dependent on the way in which the claims are worded. Thus, the European Patent Office considers the subject matter of claims relating to the cosmetic use of a compound to be industrially applicable, and does not consider the subject matter of use claims relating to the medical use of a compound to be industrially applicable. However, claims relating to a known compound, for a first medical use may be accepted, as may claims relating to the use of such a compound for producing a drug with a view to a novel medical treatment.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 00/00561

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

Claims 1-4 and 8-11 are not clear and do not satisfy the requirements of PCT Article 6, insofar as the subject matter for which protection is sought has not been clearly defined. Insofar as it has been specified, the following functional definition does not enable a person skilled in the art to determine which technical features are necessary for implementing the function: "of an effective amount".

PCT

REC'D 2 JUN 2001

WIPO PCT CENTER 1600/2911

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire OA99094/ER	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/00561	Date du dépôt international (jour/mois/année) 07/03/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 24/03/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K7/48		
Déposant LA ROCHE POSAY LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 6 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
☒ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).
Ces annexes comprennent 2 feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☒ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☒ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 12/10/2000	Date d'achèvement du présent rapport 22.06.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé ESTANOL, I N° de téléphone +49 89 2399 8647 

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR00/00561

RECEIVED
APR 5 2002
TECH CENTER
1600/2900

I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)):

Description, pages:

1-12 version initiale

Revendications, N°:

1-11 reçue(s) le 18/05/2001 avec la lettre du 18/05/2001

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n°s :
- ☐ des dessins, feuilles :

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/00561

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

III. Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

1. La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :

☐ l'ensemble de la demande internationale.

☒ les revendications n°s 3-11.

parce que :

☒ la demande internationale, ou les revendications n°s en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration chargée de l'examen préliminaire international n'est pas tenue effectuer un examen préliminaire international (*préciser*) :
voir feuille séparée

☐ la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*), ou les revendications n°s en question ne sont pas clairs, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*) :

☐ les revendications, ou les revendications n°s en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.

☐ il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour les revendications n°s en question.

2. Le listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés n'est pas conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives, de sorte qu'il n'est pas possible d'effectuer un examen préliminaire international significatif:

☐ le listage présenté par écrit n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

☐ le listage sous forme déchiffrable par ordinateur n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR00/00561

Nouveauté	Oui : Revendications	1-11
	Non : Revendications	
Activité inventive	Oui : Revendications	1-11
	Non : Revendications	
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications	1-2
	Non : Revendications	

2. Citations et explications voir feuille séparée

VIII. Observations relatives à la demande internationale

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :
voir feuille séparée

Concernant le point III

La présente Administration considère que l'objet des revendications 3-11 est visé par les dispositions de la règle 67.1 (iv) PCT car il n'exclut pas les méthodes du traitement thérapeutique. C'est pourquoi il ne sera pas émis d'opinion quant à la question de savoir si l'objet de ces revendications est susceptible d'application industrielle (article 34(4) a) i) PCT).

Concernant le point V

Il est fait référence aux documents suivants:

- D1: WO 91 18614 A (BIODERM) 12 décembre 1991 (1991-12-12)
- D2: STN, Serveur de Bases de Données, Karlsruhe, DE, Fichier Embase, AN=1998376469 XP002119695

D1 décrit l'utilisation d'acide ascorbique dans une composition cosmétique topique pour éviter le vieillissement de la peau grâce à la propriété de ses composants de stimuler la prolifération des fibroblastes de la peau (voir la revendication 1 et la page 3, lignes 7-18).

D2 décrit que l'application topique de la vitamine C stimule la synthèse de procollagène.

Aucun des documents cités ne décrit pas l'objet des revendications 1, 2, 3, 4, 8 ou 9. En conséquence, l'objet des revendications 1-4 et 8-9 satisfait aux conditions requises par le PCT en ce qui concerne la nouveauté (article 33(2) PCT).

Le problème que se propose de résoudre la présente invention peut donc être considéré comme étant le renouvellement cellulaire par la stimulation de la synthèse des filaments intermédiaires des cellules de la peau, notamment des cellules épithéliales telles que les kératinocytes et des cellules du derme telles que les fibroblastes.

La solution proposée dans les revendications 1-4, 8-9 de la présente demande n'a pas été suggérée dans l'art antérieur cité. Elle permet la stimulation de la synthèse des filaments intermédiaires des cellules de la peau tout en maintenant un état normal de la peau (sans hyperprolifération ou différenciation d'un compartiment dermique ou épidermique par rapport à l'autre). L'objet des revendications 1-4, 8-9 est donc

considérée comme inventive (article 33(3) PCT).

Les revendications dépendantes 5-7 satisfont également, en tant que telles, aux conditions requises par le PCT en ce qui concerne la nouveauté et l'activité inventive.

L'objet des revendications 1-2 est applicable à l'industrie cosmétique et pharmaceutique (article 33(4) PCT). Il n'existe pas de critère unifié dans les Etats partis au PCT pour déterminer si les revendications 3-11 sont susceptibles d'application industrielle. La brevetabilité peut aussi dépendre de la manière dont les revendications ont été formulées. Ainsi, l'Office européen des brevets considère comme susceptible d'application industrielle l'objet de revendications d'utilisation d'un composé à des fins cosmétiques et ne considère pas comme susceptible d'application industrielle l'objet de revendications d'utilisation d'un composé à des fins médicales. Par contre, peuvent être acceptées des revendications relatives à un composé connu, pour une première utilisation à des fins médicales ainsi que des revendications relatives à l'utilisation d'un tel composé dans la fabrication d'un médicament en vue d'un nouveau traitement médical.

Concernant le point VIII

Les revendications 1-4 et 8-11 ne sont pas claires et ne satisfont pas aux conditions requises à l'article 6 PCT, dans la mesure où l'objet pour lequel une protection est demandée n'est pas clairement défini. Telle qu'elle a été spécifiée, la définition fonctionnelle ci-après ne permet pas à l'homme du métier de déterminer quelles sont les caractéristiques techniques nécessaires à la réalisation de la fonction: "d'une quantité efficace".

18-05-2001

FR 000000561

13

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'un de ses analogues dans la préparation d'une composition destinée à être appliquée sur la peau pour
5 augmenter le taux de différenciation des fibroblastes de la peau.

2. Utilisation d'une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'un de ses analogues dans la préparation d'une composition destinée à être appliquée sur la peau pour
augmenter le taux de différenciation des kératinocytes de la peau.

10

3. Utilisation d'une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'un de ses analogues dans une composition ou dans la préparation d'une composition destinée à être appliquée sur la peau pour stimuler la synthèse de la vimentine cutanée.

15

4. Utilisation d'une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'un de ses
analogues dans une composition ou dans la préparation d'une composition
destinée à être appliquée sur la peau pour stimuler la synthèse de la
20 kératine 10 cutanée.

5. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée par le fait
que les analogues de l'acide ascorbique sont choisis parmi ses sels, ses esters, et
25 ses sucres.

6. Utilisation selon la revendications précédente, caractérisée en ce que les
analogues de l'acide ascorbique sont choisis parmi l'ascorbate de sodium,
30 l'ascorbylphosphate de magnésium, de sodium, ses esters acétique, propionique,
palmitique et l'acide ascorbique glycosilé.

7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que la quantité d'acide ascorbique ou de ses analogues représente de 0,001% à 20%, préférentiellement de 0,1% à 15%, et avantageusement de 3% à 10% du poids total de la composition.

5

8. Procédé pour augmenter la synthèse de vimentine cutanée chez une personne déficiente en vimentine cutanée comprenant l'application topique sur la peau d'une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'un de ses analogues.

10

9. Procédé pour augmenter la synthèse de kératine 10 cutanée chez une personne déficiente en kératine 10 cutanée comprenant l'application topique sur la peau d'une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'un de ses analogues.

15

10. Procédé pour augmenter le taux de différenciation des fibroblastes de la peau chez une personne ayant un taux de différenciation des fibroblastes anormalement bas, comprenant l'application topique sur la peau d'une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'un de ses analogues.

20

11. Procédé pour augmenter le taux de différenciation des kératinocytes de la peau chez une personne ayant un taux de différenciation des kératinocytes anormalement bas, comprenant l'application topique sur la peau d'une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'un de ses analogues.

25

TRAITE DE OPERATION EN MATIERE BREVETS

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
 en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 07 novembre 2000 (07.11.00)	
Demande internationale no PCT/FR00/00561	Référence du dossier du déposant ou du mandataire OA99094/ER
Date du dépôt international (jour/mois/année) 07 mars 2000 (07.03.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 24 mars 1999 (24.03.99)
Déposant ROUGIER, André etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

☒ dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

12 octobre 2000 (12.10.00)

☐ dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection ☒ a été faite

☐ n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI
 34, chemin des Colombettes
 1211 Genève 20, Suisse

no de télécopieur: (41-22) 740.14.35

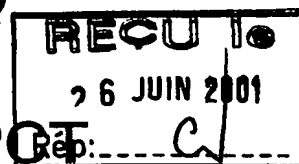
Fonctionnaire autorisé

Diana Nissen

no de téléphone: (41-22) 338.83.38

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

Expéditeur: L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE
L'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL



Destinataire:

RENARD, Emmanuelle
L'Oréal - DPI
6, rue Bertrand Sincholle
F-92585 Clichy Cedex
FRANCE

DBA

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU
RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE
INTERNATIONAL
(règle 71.1 du PCT)

Date d'expédition
(jour/mois/année) 22.06.2001

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
OA99094/ER

NOTIFICATION IMPORTANTE

Demande internationale No.
PCT/FR00/00561

Date du dépôt international (jour/mois/année)
07/03/2000

Date de priorité (jour/mois/année)
24/03/1999

Déposant
LA ROCHE POSAY LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE et al.

1. Il est notifié au déposant que l'administration chargée de l'examen préliminaire international a établi le rapport d'examen préliminaire international pour la demande internationale et le lui transmet ci-joint, accompagné, le cas échéant, de ces annexes.
2. Une copie du présent rapport et, le cas échéant, de ses annexes est transmise au Bureau international pour communication à tous les offices élus.
3. Si tel ou tel office élu l'exige, le Bureau international établira une traduction en langue anglaise du rapport (à l'exclusion des annexes de celui-ci) et la transmettra aux offices intéressés.

4. RAPPEL

Pour aborder la phase nationale auprès de chaque office élu, le déposant doit accomplir certains actes (dépôt de traduction et paiement des taxes nationales) dans le délai de 30 mois à compter de la date de priorité (ou plus tard pour ce qui concerne certains offices) (article 39.1) (voir aussi le rappel envoyé par le Bureau international dans le formulaire PCT/IB/301).

Lorsqu'une traduction de la demande internationale doit être remise à un office élu, elle doit comporter la traduction de toute annexe du rapport d'examen préliminaire international. Il appartient au déposant d'établir la traduction en question et de la remettre directement à chaque office élu intéressé.

Pour plus de précisions en ce qui concerne les délais applicables et les exigences des offices élus, voir le Volume II du Guide du déposant du PCT.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen
préliminaire international



Office européen des brevets
D-80298 Munich
Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Fonctionnaire autorisé

Houyez-Stevens, M

Tél. +49 89 2399-8163





TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE BREVETS

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire OA99094/ER	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/00561	Date du dépôt international (jour/mois/année) 07/03/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 24/03/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K7/48		
Déposant LA ROCHE POSAY LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE et al.		
<p>1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend 6 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).</p> <p>Ces annexes comprennent 2 feuilles.</p>		
<p>3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Base du rapport II <input type="checkbox"/> Priorité III <input checked="" type="checkbox"/> Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle IV <input type="checkbox"/> Absence d'unité de l'invention V <input checked="" type="checkbox"/> Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration VI <input type="checkbox"/> Certains documents cités VII <input type="checkbox"/> Irrégularités dans la demande internationale VIII <input checked="" type="checkbox"/> Observations relatives à la demande internationale 		
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 12/10/2000	Date d'achèvement du présent rapport 22.06.2001	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé ESTANOL, I N° de téléphone +49 89 2399 8647 	

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/00561

I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les éléments de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

Description, pages:

1-12 version initiale

Revendications, N°:

1-11 reçue(s) le 18/05/2001 avec la lettre du 18/05/2001

2. En ce qui concerne la langue, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acide aminés divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n°s :
- ☐ des dessins, feuilles :

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/00561

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

III. Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

1. La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :

☐ l'ensemble de la demande internationale.

☒ les revendications n°s 3-11.

parce que :

☒ la demande internationale, ou les revendications n°s en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration chargée de l'examen préliminaire international n'est pas tenue d'effectuer un examen préliminaire international (*préciser*) :
voir feuille séparée

☐ la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*), ou les revendications n°s en question ne sont pas clairs, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*) :

☐ les revendications, ou les revendications n°s en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.

☐ il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour les revendications n°s en question.

2. Le listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés n'est pas conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives, de sorte qu'il n'est pas possible d'effectuer un examen préliminaire international significatif:

☐ le listage présenté par écrit n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

☐ le listage sous forme déchiffrable par ordinateur n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/00561

Nouveauté	Oui : Revendications 1-11
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-11
	Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-2
	Non : Revendications

2. Citations et explications
voir feuille séparée

VIII. Observations relatives à la demande internationale

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :
voir feuille séparée

Concernant le point III

La présente Administration considère que l'objet des revendications 3-11 est visé par les dispositions de la règle 67.1 (iv) PCT car il n'exclut pas les méthodes du traitement thérapeutique. C'est pourquoi il ne sera pas émis d'opinion quant à la question de savoir si l'objet de ces revendications est susceptible d'application industrielle (article 34(4) a) i) PCT).

Concernant le point V

Il est fait référence aux documents suivants:

D1: WO 91 18614 A (BIODERM) 12 décembre 1991 (1991-12-12)

D2: STN, Serveur de Bases de Données, Karlsruhe, DE, Fichier Embase,
AN=1998376469 XP002119695

D1 décrit l'utilisation d'acide ascorbique dans une composition cosmétique topique pour éviter le vieillissement de la peau grâce à la propriété de ses composants de stimuler la prolifération des fibroblastes de la peau (voir la revendication 1 et la page 3, lignes 7-18).

D2 décrit que l'application topique de la vitamine C stimule la synthèse de procollagène.

Aucun des documents cités ne décrit pas l'objet des revendications 1, 2, 3, 4, 8 ou 9. En conséquence, l'objet des revendications 1-4 et 8-9 satisfait aux conditions requises par le PCT en ce qui concerne la nouveauté (article 33(2) PCT).

Le problème que se propose de résoudre la présente invention peut donc être considéré comme étant le renouvellement cellulaire par la stimulation de la synthèse des filaments intermédiaires des cellules de la peau, notamment des cellules épithéliales telles que les kératinocytes et des cellules du derme telles que les fibroblastes.

La solution proposée dans les revendications 1-4, 8-9 de la présente demande n'a pas été suggérée dans l'art antérieur cité. Elle permet la stimulation de la synthèse des filaments intermédiaires des cellules de la peau tout en maintenant un état normal de la peau (sans hyperprolifération ou différenciation d'un compartiment dermique ou épidermique par rapport à l'autre). L'objet des revendications 1-4, 8-9 est donc

considérée comme inventive (article 33(3) PCT).

Les revendications dépendantes 5-7 satisfont également, en tant que telles, aux conditions requises par le PCT en ce qui concerne la nouveauté et l'activité inventive.

L'objet des revendications 1-2 est applicable à l'industrie cosmétique et pharmaceutique (article 33(4) PCT). Il n'existe pas de critère unifié dans les Etats partis au PCT pour déterminer si les revendications 3-11 sont susceptibles d'application industrielle. La brevetabilité peut aussi dépendre de la manière dont les revendications ont été formulées. Ainsi, l'Office européen des brevets considère comme susceptible d'application industrielle l'objet de revendications d'utilisation d'un composé à des fins cosmétiques et ne considère pas comme susceptible d'application industrielle l'objet de revendications d'utilisation d'un composé à des fins médicales. Par contre, peuvent être acceptées des revendications relatives à un composé connu, pour une première utilisation à des fins médicales ainsi que des revendications relatives à l'utilisation d'un tel composé dans la fabrication d'un médicament en vue d'un nouveau traitement médical.

Concernant le point VIII

Les revendications 1-4 et 8-11 ne sont pas claires et ne satisfont pas aux conditions requises à l'article 6 PCT, dans la mesure où l'objet pour lequel une protection est demandée n'est pas clairement défini. Telle qu'elle a été spécifiée, la définition fonctionnelle ci-après ne permet pas à l'homme du métier de déterminer quelles sont les caractéristiques techniques nécessaires à la réalisation de la fonction: "d'une quantité efficace".

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'un de ses analogues dans la préparation d'une composition destinée à être appliquée sur la peau pour
5 augmenter le taux de différenciation des fibroblastes de la peau.

2. Utilisation d'une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'un de ses analogues dans la préparation d'une composition destinée à être appliquée sur la peau pour
augmenter le taux de différenciation des kératinocytes de la peau.

10

3. Utilisation d'une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'un de ses analogues dans une composition ou dans la préparation d'une composition destinée à être
appliquée sur la peau pour stimuler la synthèse de la vimentine cutanée.

15

4. Utilisation d'une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'un de ses
analogues dans une composition ou dans la préparation d'une composition
destinée à être appliquée sur la peau pour stimuler la synthèse de la
20 kératine 10 cutanée.

5. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée par le fait
que les analogues de l'acide ascorbique sont choisis parmi ses sels, ses esters, et
25 ses sucres.

6. Utilisation selon la revendications précédente, caractérisée en ce que les
analogues de l'acide ascorbique sont choisis parmi l'ascorbate de sodium,
30 l'ascorbylphosphate de magnésium, de sodium, ses esters acétique, propionique,
palmitique et l'acide ascorbique glycosilé.

7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que la quantité d'acide ascorbique ou de ses analogues représente de 0,001% à 20%, préférentiellement de 0,1% à 15%, et avantageusement de 3% à 10% du poids total de la composition.

5

8. Procédé pour augmenter la synthèse de vimentine cutanée chez une personne déficiente en vimentine cutanée comprenant l'application topique sur la peau d'une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'un de ses analogues.

10

9. Procédé pour augmenter la synthèse de kératine 10 cutanée chez une personne déficiente en kératine 10 cutanée comprenant l'application topique sur la peau d'une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'un de ses analogues.

15

10. Procédé pour augmenter le taux de différenciation des fibroblastes de la peau chez une personne ayant un taux de différenciation des fibroblastes anormalement bas, comprenant l'application topique sur la peau d'une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'un de ses analogues.

20

11. Procédé pour augmenter le taux de différenciation des kératinocytes de la peau chez une personne ayant un taux de différenciation des kératinocytes anormalement bas, comprenant l'application topique sur la peau d'une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'un de ses analogues.

25

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

AVIS INFORMANT LE DEPOSANT DE LA COMMUNICATION DE LA DEMANDE INTERNATIONALE AUX OFFICES DESIGNES

(règle 47.1.c), première phrase, du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

RENARD, Emmanuelle
L'Oréal - DPI
6, rue Bertrand Sincholle
F-92585 Clichy Cedex
FRANCE

- 9 OCT 2000

Date d'expédition (jour/mois/année) 28 septembre 2000 (28.09.00)		
Référence du dossier du déposant ou du mandataire OA99094/ER		
AVIS IMPORTANT		
Demande internationale no PCT/FR00/00561	Date du dépôt international (jour/mois/année) 07 mars 2000 (07.03.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 24 mars 1999 (24.03.99)
Déposant LA ROCHE POSAY LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE etc		

1. Il est notifié par la présente qu'à la date indiquée ci-dessus comme date d'expédition de cet avis, le Bureau international a communiqué, comme le prévoit l'article 20, la demande internationale aux offices désignés suivants:
AU,KP,KR,US

Conformément à la règle 47.1.c), troisième phrase, ces offices acceptent le présent avis comme preuve déterminante du fait que la communication de la demande internationale a bien eu lieu à la date d'expédition indiquée plus haut, et le déposant n'est pas tenu de remettre de copie de la demande internationale à l'office ou aux offices désignés.

2. Les offices désignés suivants ont renoncé à l'exigence selon laquelle cette communication doit être effectuée à cette date:
AE,AL,AM,AP,AT,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,CA,CH,CN,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,EA,EE,EP,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,NO,NZ,OA,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW
La communication sera effectuée seulement sur demande de ces offices. De plus, le déposant n'est pas tenu de remettre de copie de la demande internationale aux offices en question (règle 49.1a-bis)).
3. Le présent avis est accompagné d'une copie de la demande internationale publiée par le Bureau international le 28 septembre 2000 (28.09.00) sous le numéro WO 00/56278

RAPPEL CONCERNANT LE CHAPITRE II (article 31.2)a) et règle 54.2)

Si le déposant souhaite reporter l'ouverture de la phase nationale jusqu'à 30 mois (ou plus pour ce qui concerne certains offices) à compter de la date de priorité, la demande d'examen préliminaire international doit être présentée à l'administration compétente chargée de l'examen préliminaire international avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité.

Il appartient exclusivement au déposant de veiller au respect du délai de 19 mois.

Il est à noter que seul un déposant qui est ressortissant d'un Etat contractant du PCT lié par le chapitre II ou qui y a son domicile peut présenter une demande d'examen préliminaire international.


RAPPEL CONCERNANT L'OUVERTURE DE LA PHASE NATIONALE (article 22 ou 39.1))

Si le déposant souhaite que la demande internationale procède en phase nationale, il doit, dans le délai de 20 mois ou de 30 mois, ou plus pour ce qui concerne certains offices, accomplir les actes mentionnés dans ces dispositions auprès de chaque office désigné ou élu.

Pour d'autres informations importantes concernant les délais et les actes à accomplir pour l'ouverture de la phase nationale, voir l'annexe du formulaire PCT/IB/301 (Notification de la réception de l'exemplaire original) et le volume II du Guide du déposant du PCT.

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé J. Zahra no de téléphone (41-22) 338.83.38
---	---

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

RECU 15 NOV. 2000 Rép: 
--

PCT

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

RENARD, Emmanuelle
 L'Oréal - DPI
 6, rue Bertrand Sincholle
 F-92585 Clichy Cedex
 FRANCE

**INFORMATIONS RELATIVES AUX
 OFFICES ELUS QUI ONT RECU
 NOTIFICATION DE LEUR ELECTION**

(règle 61.3 du PCT)

Date d'expédition (jour/mois/année) 07 novembre 2000 (07.11.00)		
Référence du dossier du déposant ou du mandataire OA99094/ER		INFORMATION IMPORTANTE
Demande internationale no PCT/FR00/00561	Date du dépôt international (jour/mois/année) 07 mars 2000 (07.03.00)	
Date de priorité (jour/mois/année) 24 mars 1999 (24.03.99)		
Déposant LA ROCHE POSAY LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE etc		

1. Le déposant est informé que le Bureau international a, conformément à l'article 31.7), notifié à chacun des offices suivants son élection:

AP : GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW
 EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE
 National : AU, BG, CA, CN, CZ, DE, IL, JP, KP, KR, MN, NO, NZ, PL, RO, RU, SE, SK, US

2. Les offices suivants ont renoncé à l'exigence selon laquelle ils sont notifiés de leur élection; la notification de leur élection leur sera envoyée par le Bureau international seulement à leur demande:

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM
 OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG
 National : AE, AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BR, BY, CH, CR, CU, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
 GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MW, MX, PT, SD,
 SG, SI, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

3. Il est rappelé au déposant qu'il doit aborder la "phase nationale" auprès de chacun des offices mentionnés ci-dessus avant l'expiration d'un délai de 30 mois à compter de la date de priorité. Pour ce faire, il doit payer la ou les taxes nationales et remettre, si elle est prescrite, une traduction de la demande internationale (article 39.1)a) ainsi que, le cas échéant, une traduction de toute annexe du rapport d'examen préliminaire international (article 36.3)b) et règle 74.1).

Certains offices ont fixé des délais supérieurs au délai mentionné ci-dessus. Pour des renseignements détaillés au sujet des délais applicables et des actes à accomplir à l'ouverture de la phase nationale auprès d'un office donné, voir le volume II du Guide du déposant du PCT.

L'ouverture de la phase régionale européenne est différée jusqu'à l'expiration d'un délai de 31 mois à compter de la date de priorité pour la totalité des Etats désignés aux fins de l'obtention d'un brevet européen.

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé: Diana Nissen no de téléphone (41-22) 338.83.38
---	--

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT
D'UN CHANGEMENT(règle 92bis.1 et
instruction administrative 422 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

RENARD, Emmanuelle
L'Oréal - DPI
6, rue Bertrand Sincholle
F-92585 Clichy Cedex
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 16 novembre 2000 (16.11.00)	NOTIFICATION IMPORTANTE
Référence du dossier du déposant ou du mandataire OA99094/ER	
Demande internationale no PCT/FR00/00561	Date du dépôt international (jour/mois/année) 07 mars 2000 (07.03.00)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne:

☒ le déposant ☐ l'inventeur ☐ le mandataire ☐ le représentant commun

Nom et adresse LA ROCHE POSAY LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE 3-7, avenue Sainte-Anne Boite postale 224 F-92602 Anières FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	no de téléphone	
	no de télécopieur	
	no de téléimprimeur	

2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne:

☐ la personne ☐ le nom ☒ l'adresse ☐ la nationalité ☐ le domicile

Nom et adresse LA ROCHE POSAY LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE Avenue René Levayer Boite postale 23 F-86270 La Roche Posay FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	no de téléphone	
	no de télécopieur	
	no de téléimprimeur	

3. Observations complémentaires, le cas échéant:

4. Une copie de cette notification a été envoyée:

☒ à l'office récepteur ☐ aux offices désignés concernés
☐ à l'administration chargée de la recherche internationale ☒ aux offices élus concernés
☒ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international ☐ autre destinataire:

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé: Philippe Bécamel no de téléphone (41-22) 338.83.38
---	--

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.